

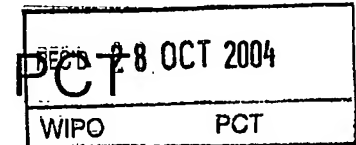
# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

16/12



SCHRIFTLICHER BESCHIED DER  
INTERNATIONALEN  
RECHERCHENBEHÖRDE  
(Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
siehe Formular PCT/ISA/220

**WEITERES VORGEHEN**  
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/006057

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
05.06.2004

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
07.06.2003

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  
C07D319/06

Anmelder  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

## 1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☒ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43b/s.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der Internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

## 2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so wird der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

## 3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen  
Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

Tel. +49 89 2399-8289



---

**Feld Nr. I Grundlage des Bescheids**

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
  - a. Art des Materials
    - ☐ Sequenzprotokoll
    - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
  - b. Form des Materials
    - ☐ in schriftlicher Form
    - ☐ in computerlesbarer Form
  - c. Zeitpunkt der Einreichung
    - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
    - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
    - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER  
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/006057

---

**Feld Nr. II    Priorität**

---

1. ☒ Das folgende Dokument ist noch nicht eingereicht worden:
- ☒ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(a)).
  - ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(b)).

Daher war es nicht möglich, die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs zu prüfen. Der Bescheid wurde trotzdem in der Annahme erstellt, daß das beanspruchte Prioritätsdatum das maßgebliche Datum ist.

2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43*bis*.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

---

**Feld Nr. V    Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1(a)(I) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 1-4 Nein: Ansprüche 5
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche 1-5 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-5 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V.**

- 1 Im vorliegenden Bescheid wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D2 : WO 03/014063 A (SCHERING AG) 20. Februar 2003 (2003-02-20)  
D3 : DE 100 41 470 A (SCHERING AG) 28. Februar 2002 (2002-02-28)  
D4 : WO 00/58254 A (UNIV KANSAS) 5. Oktober 2000 (2000-10-05)  
D5: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC  
CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Beilstein Reaction ID 4276427  
XP002301163

Die internationale Patentanmeldung WO-A-03/053949 A (= D1) wurde zwischen der Priorität und dem Anmeldetag veröffentlicht. D1 bildet somit keinen Stand der Technik im Sinne des PCT, wird jedoch ggf. im Regionalverfahren vor dem Europäischen Patentamt zur Beurteilung der Neuheit von Anspruch 5 herangezogen werden.

- 2 Die Erfindung betrifft im wesentlichen geschützte 1,3-Dihydroxyverbindungen, die in beta-Stellung durch einen Keto- bzw. 1,3-Diketo-Rest substituiert sind. Die beanspruchten Verbindungen sind Zwischenprodukte für bereits bekannte C1-C6 Epothilon Segmente.

Die Dokumente D2 (Beispiel 12) und D3 (Beispiel 9b) offenbaren 1,3-Dioxane, die in 4-Stellung mit Oxoalken Gruppen substituiert sind. Die spezifisch genannten Produkte nehmen die Neuheit des Anspruchs 5 vorweg. Ferner besteht hinsichtlich der Produkte mit der Formel (A) in Anspruch 30 aus D2 eine Auswahl aus einer einzigen Liste, nämlich im Bezug auf die Bedeutung von der Gruppe "V" als C1-5 Alkyl oder Alkenyl. Sämtliche Alkenyl Gruppen enthaltenen Alternativen werden als neuheitsschädlich bewertet. Anspruch 5 erfüllt somit nicht das Erfordernis von Art. 33(2) PCT.

1,3-Diketo-Rest substituierte 1,3-Dihydroxyverbindungen sind aus dem genannten Stand der Technik nicht bekannt. Demnach scheint der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 4 neu im Sinne von Art. 33(2) PCT zu sein.

- 3 Das auf Seite 3 der Beschreibung erklärte Verfahren gemäß D2 bildet zusammen mit D4 den nächstliegenden Stand der Technik. Diese Dokumente offenbaren die

Herstellung von C1-C6 Epothilon Fragmenten, wobei das C5-Atom (Bezeichnung wie auf Seite 2 der Beschreibung) als Carbonyl Kohlenstoff einer Amid oder Ester Gruppe entweder über die Zwischenstufe einer C(sp<sup>3</sup>)-hybridisierten Hydroxymethylene-Gruppe oder durch Reaktion mit einem metallorganischem Reagenz in die gewünschten Fragmente überführt werden. Demgegenüber unterscheidet sich der auf den Seiten 6 bis 13 der Beschreibung offenbarten Syntheseweg der Erfindung dadurch, daß ein beta-Ketoester substituiertes 1,3-Dihydroxy Fragment zur Kontrolle des Substitutionsgrades am C6 Kohlenstoffatom verwendet wird. Diese Methode verändert die Oxidationsstufe am C5 Carbonyl Kohlenstoffatom nicht und verhindert die Bildung von am C6 Atom mehrfach substituierten Fragmenten bzw. umgeht den Einsatz von Lithiumorganyl Reagenzien. Der hierdurch gewonnene Vorteil einer gezielten und vereinfachten Synthese scheint durch den Stand der Technik nicht vorgezeichnet zu sein. Demnach werden die Zwischenprodukte als nicht naheliegende Lösung für die Bereitstellung einer verbesserten Synthese von C1-C6 Epothilon Fragmenten angesehen. Der beanspruchte Gegenstand scheint daher die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT erfüllt zu haben.

**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>53091AWO</b>	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. <b>PCT/EP2004/006057</b>	International filing date (day/month/year) <b>05.06.2004</b>	Priority date (day/month/year) <b>07.06.2003</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
Applicant <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</b>		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of **5** sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of \_\_\_\_\_ sheets, as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. 1 and the Supplemental Box.

b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) \_\_\_\_\_ containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the report

☐ Box No. II Priority

☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/006057

Box No. I

Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rule 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (Rule 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1-23 \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:
- nos. 1-5 \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- nos.\* \_\_\_\_\_ as amended (together with any statement) under Article 19
- nos.\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- nos.\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:
- sheets \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- sheets\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- sheets\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/006057

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4	YES
	Claims	5	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations (Rule 70.7)

1 This report makes reference to the following documents:

D2: WO 03/014063 A (SCHERING AG) 20 February 2003  
(2003-02-20)

D3: DE 100 41 470 A (SCHERING AG) 28 February 2002  
(2002-02-28)

D4: WO 00/58254 A (UNIV KANSAS) 5 October 2000  
(2000-10-05)

D5: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR  
ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE;  
Beilstein Reaction ID 4276427 XP002301163

The international patent application WO-A-03/053949 A (D1) was published between the priority date and the filing date. D1 therefore does not constitute prior art within the meaning of the PCT, but will, if necessary, be referred to in regional proceedings before the European Patent Office to assess the novelty of claim 5.

2 The invention essentially pertains to protected 1,3-dihydroxy compounds substituted in the beta



Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

position by a keto or a 1,3-diketo residue. The claimed compounds are intermediates in the synthesis of the known C1-C6 fragment of epothilone.

D2 (example 12) and D3 (example 9b) disclose 1,3-dioxans substituted in position 4 by oxoalkene groups. The specifically indicated products are prejudicial to the novelty of claim 5. Further, with respect to products of formula (A) in D2, claim 30, group "V" is selected from a single list (C1-C5 alkyl or alkenyl). All alkenyl group-containing alternatives are considered to be prejudicial to novelty. Claim 5 therefore does not meet the requirement of PCT Article 33(2).

1,3-diketo residue-substituted 1,3-dihydroxy compounds are not known from the indicated prior art. Therefore, the subject matter of claims 1-4 appears to be novel within the meaning of PCT Article 33(2).

- 3 The process as per D2 described on page 3 of the description forms, together with D4, the closest prior art. D2 and D4 disclose the synthesis of C1-C6 fragments of epothilone, wherein the C5 atom (cf. page 2 of the description) as a carbonyl carbon of an amide or an ester group is converted into the desired fragment via the intermediate stage of a C(sp<sup>3</sup>)-hybridized hydroxymethylene group or by reaction with a metallorganic reagent. In contrast, according to the claimed synthesis

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/006057

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

path disclosed in the description (pages 6-13) a beta-keto ester-substituted 1,3-dihydroxy fragment is used to control the degree of substitution at the C6 carbon atom. The oxidation stage at the C5 carbonyl carbon atom is not modified in this method, formation of multiply substituted fragments at the C6 atom is prevented and the use of lithium organyl reagents is avoided. The advantage obtained thereby of a controlled and simplified synthesis process does not appear to have been suggested by the prior art.

Therefore, the intermediates are considered to represent a non-obvious solution of the problem of providing an improved method of synthesizing C1-C6 fragments of epothilone. The claimed subject matter therefore appears to meet the requirements of PCT Article 33(3).